

*Die teratogenetische Betrachtung
eines Falles von kombinierten Mißbildungen
der unteren Extremitäten*

Inaugural-Dissertation

von

HANS KASPAR GEORG WISBRUN



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Orthopädischen Klinik, München-Harlaching
Direktor: Professor Dr. med. Max Lange

*Die teratogenetische Betrachtung
eines Falles von kombinierten Mißbildungen
der unteren Extremitäten*

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

HANS KASPAR GEORG WISBRUN
aus Düsseldorf



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Referent: Professor Dr. med. Max Lange

Dekan: Professor Dr. med. Kurt Kolle

Tag der mündlichen Prüfung: 12. Februar 1959

Meinem Vater in Dankbarkeit

Inhalt

	Seite
A Vorwort	7
B Beschreibung des Falles	9
C Übersicht der Mißbildungsätiologie im Allgemeinen	
I. Die endogenen Ursachen	
a) Vererbung	14
b) Mutative Einwirkungen	14
II. Die exogenen Ursachen	
a) Mechanische Störungen	15
b) Physikalische Störungen	16
c) Infektiös bedingte Störungen	18
d) Mangelfaktoren als Störungen	19
1. Allgemeine Ernährung	19
2. Vitamine	20
3. Sauerstoff	20
4. Mineralien	21
e) Endokrine Störungen	21
f) Störungen im Keimbett	22
g) Psychische Störungen	22
h) Toxische Störungen	22
III. Zusammenfassende Betrachtung der allgemeinen Ätiologie der Mißbildungen	23
D Ätiologische Analyse des Falles	
I. Anamnese	25
II. Betrachtung der in Frage kommenden Ursachen	26
E Zusammenfassung	28
F Literatur	29

Vorwort

Seitdem der Mensch auf Mißbildete seiner Umgebung aufmerksam wurde, ist er bestrebt, diese in ihrer Entstehung zu deuten. Die Forschungen der Teratologie dringen besonders tief in den Kern menschlichen Lebens, wo eine dem Tierexperiment ähnliche Versuchsanordnung unmöglich wird. Deshalb wird die statistische Erfassung relativ unerforschter Mißbildungsformen notwendig, um deren Ätiologie zu klären.

Am 28. Oktober 1957 wurde ein Kind mit schweren kombinierten Mißbildungen beider unteren Extremitäten in die Orthopädische Klinik, München-Harlaching, gebracht. Auf Veranlassung von Herrn Prof. Dr. med. Max Lange habe ich diesen Fall in diesem Rahmen auf seine Ätiologie hin untersucht.

Beschreibung des Falles

Das Kind Doris W. wurde am 11. Oktober 1957 geboren und am 28. Oktober 1957 in die Orthopädische Klinik, München-Harlaching, gebracht.

Kopf, Rumpf und obere Extremitäten boten ein völlig normales Erscheinungsbild. Bei der äußeren Betrachtung fielen lediglich die schweren Mißbildungen der distalen Abschnitte der unteren Extremitäten auf.



An der linken unteren Extremität stand ein im Ganzen etwas zu lang erscheinendes Fußrudiment in einer Equinusstellung von 140° und war nach medial um 30° abgewichen. Der Unterschenkel ging, an der Streckseite wulstartig vorgetrieben, nach hinten umbiegend, in den Fußrest über. Dessen Ferse entsprang, hinten extrem hochgezogen, fast parallel der Unterschenkelachse. Das Fußrudiment verjüngte sich nach distal hin nahezu konisch, um in einer einzigen Zehe zu terminieren.

An der rechten unteren Extremität lag noch eine zusätzliche Besonderheit vor. In Höhe des entsprechend der Gegenseite vorhandenen Übergangswulstes der Streckseite entsprang ein 1,5 cm langer zapfenförmiger Vorsprung. Er verlief neben der Unterschenkelhauptachse im unteren Abschnitt

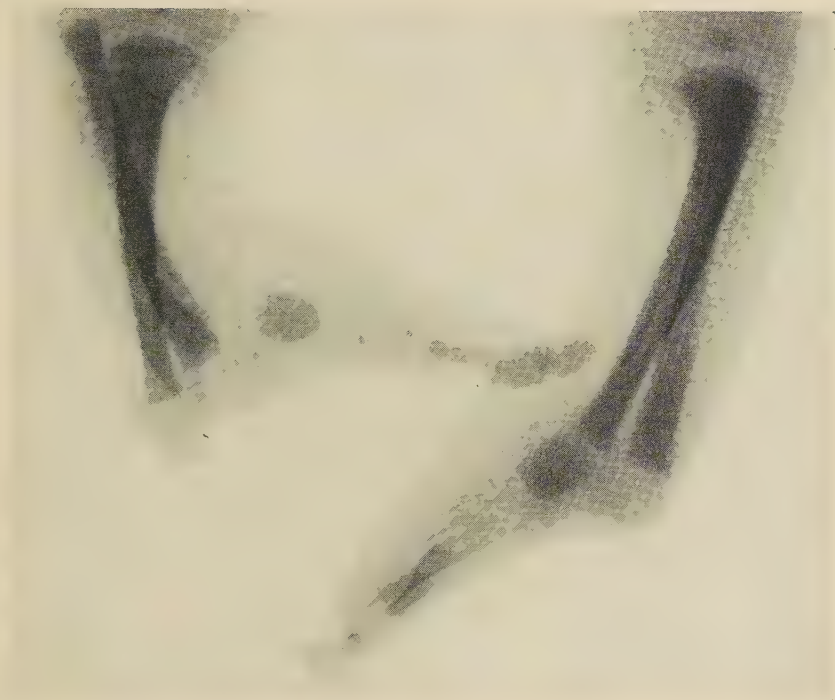
an der fibularen Seite. Seine Konsistenz ließ einen knöchernen Inhalt vermuten. Das Fußrudiment dieser Seite zeigte in seiner Form analoges Verhalten zur Gegenseite. Die Equinusstellung des Fußes betrug hier 100° , die Medialabweichung 90° . Auch auf dieser Seite erschien der mißbildete Fuß im ganzen etwas zu groß.

Röntgenologische Untersuchungen konnten die Verhältnisse weiter aufklären. Die Beckenübersichtsaufnahme zeigte eine beiderseitige Hüftgelenks-subluxation mit Abflachung des Pfannenerkers.



Der linke Unterschenkel wies normale Verhältnisse von tibia und fibula auf. Am Fuß ließ sich nur der Taluskern, zwei Metatarsalknochen und ein zugehöriger Phalangealknochen erkennen.

Am rechten Unterschenkel stieg die tibia, die fibula spitz überkreuzend, in die lateral entspringende Hauttasche herab. Am Fuß war auch hier der Taluskern, aber nur ein Metatarsalknochen mit einem dazugehörigen Phalangealknochen zu sehen.



Es handelte sich also um einen beiderseitigen atypischen Strahlendefekt an den Füßen mit starker Fehlstellung beider Fußrudimente, sowie einer beiderseitigen Dysplasie und Subluxation der Hüftgelenke.

Die Therapie zielte darauf ab, die starken Spitzfüße so umzuformen, daß wenigstens eine primitive Auftrittsfläche erreicht sein würde. Deshalb wurden die Füße zuerst durch Bindenwicklung korrigiert und dann am 4. März 1958 (im Alter von vier-einhalb Monaten) eine beiderseitige Achillessehnenverlängerung und hintere Kapsel-einkerbung vorgenommen, um das gewünschte Ergebnis zu erreichen.

Am 12. April konnte man bei einer erneuten stationären Untersuchung bereits eine Dorsalflektion von 80° manuell erreichen. In der Zwischenzeit wurde ständig mit Gipsverbänden weiter korrigiert. Die Hüftgelenkssubluxation wurde mit einer Forrester-Brown-Schiene behandelt.

Am 3. Juli wurde der laterale Vorsprung des rechten Fußes abgetragen, indem der distale, spitz über das Wadenbeinniveau herausstehende, mißbildete Schienbein-anteil subperiostal reserziert und die deckende überschüssige Hauttasche entfernt worden ist.

Gelegentlich einer weiteren stationären Behandlung wurde das Kind einer genauen Untersuchung (28. September) unterzogen mit folgenden Ergebnissen:

Körperlänge: 75 cm.

Körpergewicht: 8800 g.

Kopf: Die Kopfform weicht insofern ab, als sie in frontalem Durchmesser überwiegt, was durch die dauernde Rückenlage bedingt ist. Der frontooccipitale Kopfumfang beträgt 46 cm. Augen, Nase, Ohren, Mund und Rachen erscheinen normal entwickelt. Der Zahnstatus ist dem Alter entsprechend normal.

Hals: Der Halsumfang beträgt 25 cm. Es lassen sich am Halse keine Anomalien erkennen.

Thorax: Der Thoraxumfang in Brustwarzenhöhe gemessen beträgt 44,5 cm. Der Abstand des Rippenbogens von der Mitte des Schlüsselbeins beträgt 15 cm. Die Thoraxform ist symmetrisch und normal und die Atemexkursion ist beiderseits gleichweit. Die Herz- und Lungenuntersuchung weist keinen abnormen Befund auf.

Abdomen: Der Abdominalumfang beträgt in Nabelhöhe 43 cm und die Höhe, gemessen zwischen Spitze des Schwertfortsatzes und Schambeinfuge, ist 14 cm. Auch die Untersuchung des Abdomens bietet keinen Anhalt für abnorme Veränderungen. Die Genitalregion ist regelrecht entwickelt.

Die Wirbelsäule ist in Form und Funktion völlig normal. An den oberen Extremitäten, welche eine Länge der Oberarme von 16,2 cm beiderseits, der Unterarme von 11,6 cm beiderseits und der Hände von 6,4 cm beiderseits aufweisen, ist die Gelenkbeweglichkeit seitengleich frei. Es liegt hier keine Bildungsanomalie vor.

Die unteren Extremitäten zeigen folgendes Bild:

I. Längenbestimmung:

	rechts	links
a) Spina ilica ventralis — äußerer Kniegelenksspalt . . .	18,0 cm	18,0 cm
b) Trochanterspitze — äußerer Kniegelenksspalt	15,0 cm	15,0 cm
c) Äußerer Kniegelenksspalt — äußerer Knöchel	13,3 cm	14,5 cm
d) Fersenspitze — Zehenspitze	10,3 cm	10,2 cm

Es ergibt sich also eine Fehlproportion zwischen der Fußlänge und der Unterschenkellänge zugunsten der ersteren.

II. Umfangbestimmung

	rechts	links
a) 10 cm oberhalb Kniegelenksspalt	24,2 cm	24,2 cm
b) 5 cm oberhalb Kniegelenksspalt	20,5 cm	20,5 cm
c) Kniegelenksspalt	19,8 cm	19,7 cm
d) 5 cm unterhalb Kniegelenksspalt	16,8 cm	16,8 cm
e) Knöchel	11,2 cm	11,4 cm
f) Mittelfuß	8,2 cm	7,0 cm

III. Gelenkbeweglichkeit

a) Hüftgelenk	rechts	links
1. Beugung	60°	60°
2. Streckung	190°	190°
3. Abduktion	100°	100°
4. Adduktion	155°	155°
5. Innenrotation	15°	15°
6. Außenrotation	20°	20°

- b) Kniegelenk
 - 1. Beugung 45° 45°
 - 2. Streckung 180° 180°
- c) Fußgelenke
 - 1. obere Sprunggelenke (passiv)
 - a) Plantarflektion 180° 180°
 - b) Dorsalflektion 90° 90°
 - 2. Im Chopartgelenk ist eine beiderseitige passive dorsoplantare Bewegung in einem Winkel von 15° möglich.

Die Fußstellung ist beiderseits so, daß die (verschmälerte) Fußsohle im rechten Winkel zum Unterschenkel steht. Beiderseits sind über der Achillessehne, rechts zusätzlich unter der Knöchelgegend außen, reizlose verheilte Operationsnarben.

Trotz gründlichem Durchsuchen der Literatur, ist es nicht gelungen, einen nur ähnlichen Fall von Mißbildung aufzuweisen.

Übersicht der Mißbildungsätiologie im Allgemeinen

Um die Ätiologie dieses Falles im Rahmen einer Ganzheit betrachten zu können, ist es notwendig, auf die großen Ursachenkomplexe allgemein einzugehen; umsomehr deswegen, weil in den letzten Jahren neue Ergebnisse einige entscheidende Wandlungen in der teratogenetischen Betrachtungsweise zustande gebracht haben. Man unterscheidet heute noch, wie es auch *Schwalbe* (1906) bereits tat, zwischen den exogenen, d. h. von außen auf die Frucht einwirkenden, und den endogenen, d. h. in der Keimanlage selbst von Anfang an enthaltene Ursachen für die fehlerhafte Fruchtentwicklung.

Die endogenen Ursachen

Schon bevor die Beobachtungen Gregor Mendels (1865) bekannt wurden, wurde bereits die Erbllichkeit beim Menschen durch *De Maupertuis* im Jahre 1768 wissenschaftlich begründet. Im Laufe der Jahre hat die ursprüngliche Erblehre Mendels große Erweiterungen erfahren, so daß bis heute die Erbllichkeit einer großen Anzahl von Krankheiten sowie normalen Merkmalen erwiesen ist. Die wichtigsten orthopädisch interessierenden Erb-leiden wurden bereits von *Max Lange* (Erbbiologie der angeborenen Körperfehler, Stuttgart 1935) u. a. erschöpfend dargelegt. Hier finden sich auch zahlreiche Stammbäume, die das familiäre Auftreten bestimmter Mißbildungen und damit den primären Keimfehler beweisen. So zum Beispiel werden der angeborene Klumpfuß, die sogenannte angeborene Hüftgelenksluxation, die Trichterbrust, die Syndaktylie, sowie die Spalthände und Spaltfüße angeführt.

Über das Zustandekommen des Phänomens der Vererbung selbst liegen einige Erklärungen vor. Die Mendelsche Erblehre führte die Veränderungen des Erbgutes praktisch alle auf Spontanmutationen zurück.

Seelentag (1957) erklärt, daß diese durch eine Mehrzahl von Faktoren hervorgerufen werden, so zum Beispiel durch lokale Ernährungsstörungen in der Entwicklung, lokalen Sauerstoffmangel, chemische Einwirkungen (Genußgifte). Die nach den heutigen Anschauungen praktisch wichtigste mutations-induzierende Kraft – die ionisierende Strahlung – wurde von dem amerikanischen Genetiker *Muller* bei der Einwirkung von Röntgenstrahlen auf Bananenfliegen erkannt. Die bis zur Letalität phänotypisch variierenden Mutationen kennzeichneten sich durch ihre Rezessivität. Die Mutationshäufigkeit war der verwendeten Strahlendosis proportional. *Muller* konnte auch feststellen, daß die spontane natürliche Gesamtmutabilität beim Menschen für rezessive Faktoren rund 30 ‰ beträgt, das heißt, daß 30 ‰ aller Keimzellen natürlich entstandene Mutationen tragen. Die Einwirkung ionisierender Strahlen mit diesem Mutationseffekt ist bei der Wellenlängen-unabhängigkeit der Mutationsrate als „Eintrefferereignis“ erklärt worden

(Timofeeff-Ressowsky und Zimmer). Klebanow und Hegnauer (1950) berichten zusammenfassend, daß „der Mutationsschritt nach den heute möglichen Vorstellungen als eine durch eine Ionisation ausgelöste physikalisch-chemische Strukturänderung einer biologischen Elementareinheit – des Gens – von der ungefähren Größe eines einige hunderte bis tausende Atome umfassenden organischen Moleküls aufzufassen“ ist.

In der Forschung zur Klärung der Frage, in wie weit die natürliche Mutationsrate durch zusätzliche Strahleneinwirkung beim Menschen erhöht wird, kam man zu dem Ergebnis, daß 30 bis 80 r eine Verdoppelung hervorrufen können (Seelentag). Es gibt viele Veröffentlichungen über die mutative Einwirkung radioaktiver Strahlen beim Menschen (Bagg 1927, Ruckenstein 1944, Fick 1944, Macht und Lawrence 1955, Schubert und Henke 1956, Wendt 1956 u. a.).

Durch die kernphysikalischen Detonationen ist die Berührung mit radioaktiver Bestrahlung auf weite Bevölkerungsmassen ausgebreitet worden. Da es sich bei der Radiation um ein Summationsphänomen handelt, entfaltet, wie Muller (1951), Schinz (1958) u. a. erwähnt haben, jede Einzeldosis, ob groß oder klein, eine schädigende Wirkung. So besteht also die Möglichkeit des gefährlichen Anstieges der absoluten menschlichen Mutationsmasse, wenn diese künstliche Bestrahlung künftig genügend große Maße annimmt. Als endogene Ursachen können wir also heute all diejenigen Faktoren ansehen, welche das Vermögen besitzen, auf das Erbgut im mutativen Sinne einzuwirken; dabei sind ionisierende Strahlen vielleicht als der wichtigste dieser Faktoren anzusehen.

Die exogenen Ursachen

Unter den vielen exogenen Faktoren, welche zur Erklärung der Mißbildungs-entstehung herangezogen wurden, sind diejenigen, welche rein mechanisch wirken, besonders naheliegend. So ist es nicht verwunderlich, wenn schon Hippokrates diese Ursachen erwähnt. Seine Ansicht und ähnliche haben sich sogar bis in unsere Zeit erhalten.

Die mechanischen Ursachen werden bei vielen Autoren diskutiert (Kümmel 1895, Klaussner 1900, M. Jansen 1913, F. Lange 1914, Kiewe 1933, Pitzen 1950 u. v. a.).

Als die einzelnen in Betracht kommenden Momente werden bei Aschner und Engelmann (1928) folgende angeführt:

1. Druck der Uteruswand
2. Aktive Uteruskontraktionen
3. Allgemeine Amnionenge
4. Amnionverwachungen und Verklebungen infolge mangelhafter Absonderung von Fruchtwasser oder infolge von Entzündungen

5. Amniotische Fäden und Stränge
6. Umschlingungen der Nabelschnur
7. Einklemmungen zwischen Nabelschnur und Amnion
8. Extrauterin gravidität
9. Uterustumoren
10. Mehrlingsschwangerschaften
11. Raumbeengung durch Beckentumoren.

Wie sehr man den mechanischen Faktoren lange Zeit den Vorrang gab, geht aus folgenden Äußerungen *v. Winckels* (1896) hervor: „Je eingehender man sich mit den Ursachen angeborener Mißbildungen beschäftigt, umsomehr gewinnt man die Überzeugung, daß denselben nicht innere, sondern äußere Veranlassungen am allhäufigsten zugrunde liegen und daß speziell mechanische Momente bei ihnen die wichtigste Rolle spielen.“ Bei so großer Neigung zu dieser Ansicht mußten strenge Kriterien geschaffen werden, um wissenschaftliche Klarheit zu erreichen. So schlug zum Beispiel *Max Lange* auf dem Orthopädenkongreß 1937 die röntgenologische Untersuchung als Hilfsmittel in der Beurteilung der Ursache atypischer Hand- und Fußmißbildungen vor und sagte: „Nur die Mißbildungen, die frei sind von knöchernen Fehlanlagen, dürfen, sofern kein Gegengrund vorliegt, als durch äußere Einflüsse entstanden beurteilt werden. Alle anderen Hand- und Fußmißbildungen, die röntgenologisch einwandfrei erkennbare knöcherne Anlage- oder Entwicklungsstörungen haben, sind als endogen bedingt aufzufassen.“ Heute haben eingehende Untersuchungen gezeigt, daß diese mechanischen Ursachen, zum Beispiel Amnionveränderungen, „nur selten Mißbildungen formal-genetisch erklären können, und man ist daher hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Teratogenetik sehr vorsichtig geworden“ (*Klebanow und Hegnauer*).

Ein weiterer Ursachenkomplex, welcher heute auch besonders im Brennpunkt des Allgemeininteresses steht, ist die Einwirkung von ionisierender Strahlenenergie auf die Frucht in utero, während der Entwicklung. *Försterling* 1907 und 1909, *Cohn* 1909, *v. Hippel* und *Pagenstecher* 1907, *Brunner* und *Schwarz* 1918, *Brunner* 1920, *Aschenheim* 1920, *Zappert* 1926, *Wintz* 1933, *Engelhardt* und *Pischinger* 1939, *Wilson* und *Karr* 1951, *Wilson, Jordan* und *Brent* 1953, *Neel* und *Schull* 1954 haben zu unseren heutigen Kenntnissen auf diesem Gebiet Beiträge geleistet. Auch neuere Ergebnisse festigen den Standpunkt, daß Röntgenstrahlen eine Fruchtschädigung bewirken können.

Ottweiler (1943) untersuchte 200 Fälle, bei denen eine Röntgenbestrahlung in der Gravidität vorlag und kam zu dem Ergebnis, daß unter 100 r in den ersten Schwangerschaftswochen, später, im zweiten Monat noch um 100 r als gefährlich zu betrachten sind. Während im fünften Monat 200–300 r und im siebten Monat 500 r als die aktinische Grenzstrahlung der Frucht anzusehen ist.

Es liegen auch eine ganze Reihe moderner tierexperimenteller Beobachtungen vor. *Warkany* und *Schraffenberger* (1947) bestrahlten 144 schwangere Ratten am 10. bis 16. Tag der Schwangerschaft mit Röntgenstrahlen zwischen 100 und 1000 r und konnten beobachten, daß von 620 Jungen 485 Skelettmißbildungen aufwiesen. *Schinz* und *Fritz-Niggli* (1954) und *Penners* (1955) machten ähnliche Experimente.

Corneli (1955) berichtet über die Untersuchungsergebnisse von *L. B.* und *W. Z. Russell* und *Hicks*. Erstere stellten fest, daß man bei allen Säugetieren, durch Röntgenbestrahlung Mißbildungen erzeugen kann, und daß die Strahlen meist direkt auf die Frucht wirken. Schließlich fanden sie, daß das Ausmaß der Schädigung von der Strahlenmenge, und die Form vom Zeitpunkt der Einwirkung, mit gefährlichstem Zeitpunkt zwischen der zweiten und sechsten Woche, abhängig ist. Letzterer fand bei der Bestrahlung von Ratten, daß sich in den ersten 8 Tagen keine Mißbildungen einstellten. Am 9. und 10. Tag wurden Anenzephalie und Schädelmißbildungen, am 11. und 12. Tag Hydrozephalus, am 13. bis 16. Tag Hirnmißbildungen und vom 9. bis 14. Tag Skelett- und Augenmißbildungen beobachtet.

Diese eindeutigen Ergebnisse lassen praktisch keinen Zweifel mehr daran, daß die Röntgenbestrahlung Gravidar im Hinblick auf die dadurch bewirkte Fruchtschädigung einen äußerst gefährlichen Eingriff darstellt.

Die Fruchtschädigung durch ionisierende Strahlen hat heute in der durch die Kernspaltung eingeleiteten neuen Epoche eine besonders aktuelle Wendung erfahren. *Windorfer* (1957) berichtet über die Ergebnisse der Untersuchungen in den Städten, wo 1945 die ersten Atombombenabwürfe stattfanden: „109 schwangere Frauen, die in einiger Entfernung von der Explosion waren, konnten nachbeobachtet werden. Es zeigten sich erschreckende Resultate: Bei Frauen, die weniger als 2 km vom Strahlencentrum entfernt waren und selbst Verbrennungen, Schleimhaut- und Knochenmarkschäden aufwiesen, kam es in 23 % zu Abort und Totgeburten. Die Säuglingssterblichkeit der Lebendgeborenen betrug 27 %. Bei den Überlebenden entwickelte sich eine geistig-statische Rückständigkeit in 25 %. Bei schwangeren Frauen mit nur leichten Strahlenschäden oder bei Entfernung über 4,5 km gab es Totgeburten und Aborte in 3,6–4,6 %. Von 9 Frauen, deren Gravidität zwischen der 4. und 17. Woche lag und die den Strahlenschäden ausgesetzt waren, brachten 7 schwergeschädigte Kinder mit Mikrozephalus zur Welt.“

Friederiszick (1952) beschrieb einen Fall von multiplen Mißbildungen nach Bestrahlung der Mutter mit Ultraschall wegen einer Ischiaserkrankung während der Schwangerschaft. Es handelte sich dabei im einzelnen um intrakranielle Blutungen, Ventrikelseptumdefekt, offenen Ductus Botalli, Aortenstenose, beiderseitigen Klumpfüßen, Milzverdoppelung und Mißbildungen im Bereich beider Augenlider.

Unter den physikalisch auf die Frucht im Mutterleib einwirkenden Schädlich-

keiten sind also ionisierende Strahlen, darunter besonders die Röntgenstrahlen, als mißbildungserzeugend anzusehen. Es liegen auch Ergebnisse über andere derartig einwirkende Faktoren (Ultraschall) vor.

In den letzten Jahren waren die infektiös bedingten Ursachen der Mißbildungen Gegenstand reger Untersuchungen. Schon *F. Lange* (1914) betrachtete die intrauterinen Erkrankungen des Fötus als einen entwicklungsschädigenden Faktor. *Idelberger* hob auf dem Internistenkongreß 1958 hervor, daß durch die Erkennung dieser pränatalen Erkrankungen die alte Schwalbesche Definition der Mißbildungen als angeborene, nicht prozeßhafte Störungen revisionsbedürftig geworden ist.

Im Jahre 1942 veröffentlichte der australische Ophthalmologe *Gregg* seine aufsehenerregenden und weitläufig bekanntgewordenen Beobachtungen. Er stellte nämlich fest, daß innerhalb kurzer Zeit mehrere Säuglinge mit kongenitalen Katarakten in seine Praxis gebracht wurden. Er konnte dabei anamnestisch erfahren, daß deren Mütter meistens in der Frühschwangerschaft an Röteln während einer Epidemie 1940 erkrankt waren.

1943 berichteten *Swan* und seine Mitarbeiter über Beobachtungen von Taubheit, Herzfehlern, Mikrozephalie und Katarakten nach Röteln in der Schwangerschaft und stellten auch schon fest, daß der Zeitpunkt der Erkrankung mit den verschiedenen Formen zu variieren schien. *Conte, McCammon* und *Christie* (1945) haben 136 Fälle von angeborenen Mißbildungen nach Virus-erkrankungen in der Schwangerschaft festgestellt, wobei es sich bis auf je einen Fall von parotitis epidemica und influenza jeweils um Röteln handelte. *Fox* und *Bortin* (1946) diskutierten bereits die Frage, ob nicht etwa auch andere Viruserkrankungen den gleichen Effekt haben.

Im Jahre 1948 konnte *Bourquin* den Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Erkrankung und dem Ort der Mißbildung angeben:

1. Gehirn:	2. bis 12. Woche
2. Auge:	3. bis 8. Woche
3. Herz:	3. bis 8. Woche
4. Extremitäten:	4. bis 9. Woche
5. Zähne:	6. bis 11. Woche
6. Ohr:	7. bis 12. Woche
7. Lippe:	5. bis 7. Woche
8. Gaumen:	10. bis 12. Woche
9. Bauch:	9. bis 11. Woche.

Einige große statistische Zusammenfassungen haben auch zu den Kenntnissen über die Rötelnembryopathie beigetragen. *Wesselhoeft* (1949) berichtete über 656 Fälle von Mißbildungen nach Röteln. Er fand 310 mal Augenstörungen, 221 mal Herzfehler, 243 mal Taubheit, 74 mal Mikrozephalie, 24 mal Schwachsinn und 20 mal Zahndefekte. *Abel* und *van Dellen* (1949) fanden in ihrem

Beobachtungsgut 78mal Defekte bei Erkrankungen im ersten, 42mal im zweiten und keinen einzigen Defekt bei Erkrankung im dritten Schwangerschaftsdrittel an Rubeolen. *Collins* (1953) fand nur 109 normale Kinder unter 383, deren Mütter während der Gravidität an Röteln erkrankten, mit Hauptmenge bei Erkrankung im ersten Drittel.

Weitere wichtige Veröffentlichungen in den Untersuchungen über Rubeolen während der Schwangerschaft und die zustandegekommenen Mißbildungen machten *Hughes* (1945), *Swan* (1945), *Albauch* (1945), *Mann* (1945), *Swan* und *Tostevin* (1946), *Franceschetti*, *Bamatter* und *Bourquin* (1949), *Bamatter* (1949), *Wiedemann* (1950), *Henckel* (1950), *Wolff* (1950), *Günther* (1952 und 1953), *Lamy* (1956) u. a.

Nach *Bickenbach* (1954) umfaßt das „Gregg-Syndrom“ nach unseren heutigen Kenntnissen Mikrozephalie, Herzfehler, Katarakte, Taubheit und Störungen der körperlichen (Zahnbildungsdefekte) und der geistigen und nervösen Funktionen (Ataxien).

Obwohl die Erkenntnisse über Rötelnembryopathie heute praktisch nicht mehr angezweifelt werden, ist die Frage, ob ein ähnlicher Effekt durch andere Viruserkrankungen hervorgerufen werden kann, noch Gegenstand reger Diskussion (*Laforet* und *Lynch* 1947, *Taylor* und *Simmons* 1948, *Fox*, *Krumbiegel* und *Teresi* 1948, *Grönwall* und *Selander* 1948, *Greenberg* und *Beilly* 1949, *Klebanow* und *Hegnauer* 1950, *Wiedemann* 1950, *Schachter* 1950, *Pache* 1951, *v. Harnach* und *Martini* 1952, *Hellbrügge* 1952, *Töndury* 1952, *Huber* 1953, *Ellegast*, *Gumpesberger* und *Wewalka* 1954, *Bickenbach* 1954, *Lützenkirchen* 1955, *Corneli* 1955, *Grebe* 1956, *Dörfler* 1957, *Rett* 1958, *Hellbrügge* 1958 u. v. a.).

Bamatter erklärte auf dem Internistenkongreß 1958, daß möglicherweise, wenn auch weniger sicher, andere Krankheiten, wie Scharlach, Mumps, Hepatitis epidemica, Grippe, Windpocken, Masern und Poliomyelitis als Embryopathien in Frage kommen.

Als eine weitere heute sichergestellte Embryopathie gilt die Toxoplasmose (*Bamatter* 1946, *Robinson* 1947, *Wiedemann* und *Trentmann* 1949, *Piekarski* und *v. Törne* 1950, *Kemp* 1950, *Walenz* und *Westphal* 1950, *Hellbrügge* 1957). *Bamatter* (1958) wies darauf hin, daß bei dieser Erkrankung nicht nur die embryonale Infektion, sondern auch oft nur die der Mutter allein bereits zu Entwicklungsstörungen führen kann. Er nannte als weitere Erkrankungen, welche diaplazentar übertragen werden können, die Tuberkulose, Malaria, Lues und Listeriose. Davon können nur die beiden letzten zu Mißbildungen führen. Da die Untersuchungen auf diesem Gebiet bei weitem noch nicht abgeschlossen sind, läßt sich zusammenfassend nur feststellen, daß es heute von einigen Infektionskrankheiten bekannt ist, daß sie während der Schwangerschaft bei der Frucht Mißbildungen verursachen können.

Man kann ganz allgemein sagen, daß es eine Reihe von Stoffen gibt, welche unerläßlich sind, um die Entwicklung normal verlaufen zu lassen. So ist andererseits das Fehlen eines dieser Stoffe auch als Ursache bei dem Zustandekommen der Mißbildungen zu erwägen.

Auf den Zusammenhang zwischen allgemein mangelhafter Ernährung und Entwicklungsstörungen haben *Schroeder* (1950) und *Saller* (1957) hingewiesen. Man hat in den Nachkriegsjahren Beobachtungen von Mißbildungen gemacht, welche sich besonders auf Unterernährung zurückführen ließen (*Houet und Lecomte-Ramioul* 1950, *Klebanow und Hegnauer* 1950).

Es sind eine ganze Reihe tierexperimenteller Untersuchungen darüber bekannt geworden, daß auch der Vitaminmangel zu Mißbildungen führt. So konnten *Hale* (1933), *Warkany, Nelson und Schraffenberger* (1943), *Warkany* (1951), *ten Berge* (1952), *Wilson, Roth und Warkany* (1945) u. a. zeigen, daß der Mangel an Vitamin A in der Nahrung im Experiment hauptsächlich zu Augenmißbildungen führt.

Die Vitamine des B-Komplexes wurden als Mangelfaktoren von *Warkany* (1947) (1954), *Giroud und Boisselot* (1947), *Nelson, Sulon, Becks und Evans* (1947), *Olcese, Couch, Quisenberry und Pearson* (1950), *de Watteville, Jürgens und Pfaltz* (1954) untersucht.

Zusammenfassend berichtet *H. Pfaltz* (1955) über ihre Untersuchungen der B-Komplex-Vitamine folgendermaßen: „Bei den Föten treten gehäuft Abnormitäten oder Mißbildungen auf. Das Gewicht der Neugeborenen ist herabgesetzt, die Sterblichkeit erhöht. Die pränatalen Schädigungen beim Embryo sind auch nach unseren Untersuchungen nicht immer spezifisch für den Mangel an einem bestimmten Vitamin. Ödeme, Klumpfüße, Exenzephalie und Hämorrhagien werden bei Mangel an Vitamin B₁, B₆, Pantothensäure und Folsäure beobachtet, während Kieferspalten, Syndaktylie, Fusion der Rippen und der Ossifikationszentren des Sternums, sowie verkürzte Unterarm- und Unterschenkelknochen oder Fehlen derselben bisher nur bei Vitamin-B₂-Mangel des Muttertieres festgestellt wurden.“

Nakomura (1940) berichtet über Tot- und Frühgeburten durch Vitamin-C-Mangel, während *Parsons* (1946) bei Vitamin-D-Mangel in der Schwangerschaft Rachitissymptome bei Neugeborenen beobachtet hat. *Warkany* (1951) fand bei Vitamin-D-Mangel Extremitätenmißbildungen. Durch Vitamin-H-Mangel konnten der menschlichen Chondrodystrophie ähnliche Mißbildungen erzeugt werden.

Es kann daraus gefolgert werden, daß eine vitaminreiche Ernährung in der Gravidität notwendig ist, damit die Entwicklung normal verläuft.

Der Sauerstoffmangel ist ein außerordentlich wichtiger Faktor beim Zustandekommen von Mißbildungen. Schon *Geoffroy St. Hilaire* (1832), der „Begründer der modernen experimentellen Teratologie“ (*Idelberger* 1958)

experimentierte bereits auf diesem Gebiet, indem er Hühnereier mit Lack überzog. Dadurch kam es nach dem Ausbrüten zu Mißbildungen.

In neuerer Zeit sind es besonders *Ingalls* in Amerika und *Büchner* und seine Mitarbeiter, welche auf diesem Gebiet Beiträge geleistet haben. (*Büchner, Maurath und Rehn* 1946, *Büchner* 1948, *Ingalls, Curley und Priddle* 1950, *Büchner, Rübsaamen und Rothweiler* 1951, *Rübsaamen* 1952, *Naujocks* 1953, *Ingalls, Avis, Curley und Termin* 1953, *Büchner* 1955, *Rübsaamen und Leder* 1955, *Dietsche* 1955, *F. M. Büchner* 1955, *Brinsmade und Rübsaamen* 1956, *Büchner* 1956.)

Büchner schreibt über die Ergebnisse: „Dabei hat sich ergeben, daß der Sauerstoffmangel nicht dadurch wirksam wird, daß er schon vorhandene Strukturen vernichtet. Seine Wirkung liegt vielmehr darin, daß er phasenspezifisch die Strukturbildung mehr oder weniger unterbricht.“ Er betrachtet den Sauerstoffmangel als den letztlich zur Geltung kommenden Faktor bei sehr vielen die Entwicklung störenden Einwirkungen. So findet er z. B., daß die fieberhafte Erhöhung der Körpertemperatur bei den Virusinfekten in der Gravidität und die daraus erfolgende Stoffwechselsteigerung sich letztlich als Sauerstoffmangel bemerkbar macht, wodurch die Fehlbildungen zustandekommen. Das gleiche stellt er fest für länger dauernden Vitaminmangel, rezidivierende Hypoglykämien bei Insulintherapie diabetischer Schwangerer, mangelhafter Blutzufuhr durch die Plazenta infolge pathologischer Verhältnisse ihrerseits oder des Keimbettes usw. Auch Ergebnisse über das Vorkommen von Mißbildungen bei Rh-Unverträglichkeit (*Bork, Marget und Unger* 1955) lassen sich so deuten.

Es dürfen weiterhin auch verschiedene Mineralien bei der normalen Entwicklung nicht fehlen. Wie *Wolff* (1951) berichtet, wurden bei Mangel an Kupfer, Kalzium, Eisen, Kalium und Natrium kongenitale Anomalien beobachtet.

Als weitere exogene Ursachen in der Entstehung von Mißbildungen sind hormonelle Störungen während der Gravidität anzusehen. Eine Reihe von experimentellen und menschlichen Beobachtungen legen diese Auffassung nahe.

Steiniger (1940) konnte künstlich durch Gaben von Hypophysenvorderlappenhormon bei graviden Mäusen eines Stammes, in welchem die Tiere zu 10%, Lippen- und Gaumenspalten hatten, diese Zahl auf 17% steigern. *Tedford und Risley* (1950) fanden bei Gaben von Desoxycorticosteronacetat bei ovariektomierten Hamstern eine starke Mißbildungszunahme. *Fraser und Fainstat* (1951) haben ähnliche Beobachtungen mit Cortison gemacht.

Erst in der Insulinära ist der Diabetikerin die Fruchtbarkeit ermöglicht worden. Immerhin sind es aber 30—50% ihrer Früchte, welche totgeboren oft mit Mißbildungen wie multiplen Skelettdefekten, Schädeldefekten,

Anenzephalie, Herzfehlern und Pneumoperitoneum beobachtet wurden (Mayer 1956). Kloos (1951 und 1952) und Kloos und Barthelheimer (1953) haben ebenfalls Untersuchungen über die Embryopathia diabetica veröffentlicht. Auch über die experimentelle Erzeugung von Mißbildungen mit Insulin liegen Beobachtungen vor. (Landauer 1945, Duraiswami 1952). Duraiswami und Orth (1950) fanden beim Hühnchen durch Insulingaben in das befruchtete Ei am

0. bis 2. Tag: Wirbelsäulen-,

3. Tag: Krallen-,

4. bis 5. Tag: Extremitäten- und Schnabelmißbildungen

6. Tag: Hüftluxationen

und am 3. bis 6. Tag: Allgemeine Entwicklungsstörungen ähnlich der Osteogenesis imperfecta.

Mayer (1956) berichtete auch über die Embryopathia thyreotica, wobei er Kreislauf- und Hirnmißbildungen, Kiefer- und Gaumenspalten neben Keilwirbeln beobachtete. Corneli (1955) fand bei Thyroxininjektionen in Hühnereiern verschiedene Skelettmißbildungen.

Es gibt auch noch eine Reihe von Anomalien der Schwangerschaft, welche entweder zum Abort oder aber durch Ernährungsstörung der Frucht zu Mißbildungen führen können. Das Keimbett kann infolge von Entzündungen, hormonellen Störungen oder „Erschöpfung“ (durch zu häufige Geburten, der Konzeption kurz vorausgegangener Abrasionen, usw.) in seiner Funktion gehemmt werden. Hegnauer (1951) hat bei einem 140 000 Geburten umfassenden Material feststellen können, daß Frauen zwischen 36 und 40 Jahren zweimal, im fünften Dezenium dreimal so häufig Mißbildete gebären wie jüngere Mütter. Die Feststellung, daß es vor allem die ersten oder letzten vieler Kinder sind, welche mit Mißbildungen behaftet sind (Grebe 1953), spricht ebenfalls für diese Überlegungen (Rübsaamen und Leder 1955).

Wohl die älteste Erklärung für das Zustandekommen der Mißbildungen ist das „Versehen der Schwangeren“. Obwohl bereits im Alten Testament sowie in einer altindischen Schrift des 10. vorchristlichen Jahrhunderts (von Welsenburg 1920) erwähnt, hat dieses psychische Trauma auch heute noch eine gewisse teratogenetische Bedeutung. 1950 haben Klebanow und Hegnauer neben Ernährungsstörungen vor allem die psychischen Insulte für das gehäufte Auftreten von Mißbildungen bei Kindern, deren Mütter während der Kriegsjahre inhaftiert waren, verantwortlich gemacht.

Schließlich gibt es noch eine Reihe von Substanzen, welche durch ihre toxische Wirkung imstande sind, den Entwicklungsverlauf zu beeinflussen. So haben z. B. Schultheiss-Lindner (1948) nach drei Kuren mit Extractum filicis maris, Hallervorden (1949), Corneli (1955) und Bette (1957) nach einer Leuchtgasvergiftung in der Schwangerschaft Mißbildungen beobachten können.

Bickenbach (1952) zählt mehrere Stoffe auf, welche die Plazenta durchwandern. Es ist naheliegend, daß viele dieser Substanzen, wenn sie den sich entwickelnden Keim unter bestimmten Bedingungen erreichen, ihn schädigen können. Deshalb muß man bei der Gabe eines jeden Medikamentes bei einer Graviden vorsichtig sein (*Josten* 1956).

Im Experiment war es auch möglich, mit vielen Stoffen teratogenetisch einzugreifen, so z. B. mit N-Lost (*Thalhammer, Heller und Szöllösy* 1955), Colchicin (*Nachtsheim* 1958), Trypanblau (*Gilman* 1948) u. v. a.

Zusammenfassende Betrachtung der allgemeinen Ätiologie der Mißbildungen

Bei einer so großen Menge von Faktoren, welche alle teratogenetisch in Betracht kommen, liegt die Vermutung nahe, daß es einige wenige Entwicklungsmechanismen sein müssen, durch deren Störung die Keimschäden — die *Pache* (1952) in Gametopathien, Embryopathien und Fetopathien einteilt — erzeugt werden.

Aus den Veröffentlichungen von *Duspiva* (1955), *Töndury* (1955), *Mayer* (1956), *Büchner* und seinen Mitarbeitern u. a. sind sehr wichtige Tatsachen über die früheste Entwicklung bekannt geworden.

Daraus geht hervor, daß der Keim anfangs seinen Energiebedarf zum Aufbau seiner Gewebe größtenteils durch die Verarbeitung der Dottersubstanzen deckt. Es häufen sich hierbei Katabolyte in größerem Umfang an, als sie durch die noch einfachen synthetischen Vorgänge verarbeitet werden können. Sehr bald steigt die Aktivität der Zytochromoxydase und die Atmung beginnt. Dadurch wird Adenosintriphosphorsäure als Energieüberträger aus den gestapelten Katabolyten synthetisiert.

Es kommt beim Wirbeltier bereits im Stadium der Blastula zur Bildung von Nukleinsäuren, den für die Strukturbildung unentbehrlichen Substanzen, bei weiterem Anstieg der Atmung. Durch die Nukleinsäuresynthese wird die Eiweißsynthese angeregt, und man hat feststellen können, daß zuerst am Kopfpol der Neuralplatte, dem Ort, wo Mißbildungen besonders häufig sind, dieser Nukleinsäurestoffwechsel die größte Intensität besitzt.

Es ist in der weiteren Keimentwicklung so, daß diese Stoffwechselprozesse immer dort am intensivsten sind, wo eine besondere Strukturbildung zustandekommen wird. Man hat dieses durch quantitative Mikroanalysen der Nukleinsäuren bestätigen können; es ist das Kennzeichen der Differenzierungsphase. Nach Abschluß dieser Phase hat man das Verschwinden der Nukleinsäuren aus den Zellen feststellen können; sie blieben nur in den Zellen nachweisbar, welchen noch besondere Funktionen oblagen. Damit wurde die Differenzierung beendet.

Es ist weiterhin zu entnehmen, daß, da das Maximum an Stoffwechselaktivität jeweils in die Determinationsphase eines Blastems hineinfällt, ein

zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Einwirken der Noxe und dem entstehenden Effekt bestehen muß. Hieraus ist zu erkennen, welche Vorgänge es *Bourquin* ermöglichten den „Fahrplan der Embryopathien“ („Horaire embryopathique“) aufzustellen.

Butenand (1953) definierte die Funktion eines Gens als fermentative Eigenschaft in der Prägung eines spezifischen Proteins. Daraus folgte *Büchner* (1956), daß der Angriffspunkt krankhafter Gene die ungenügende Intensität katalytischer Vorgänge im Stoffwechselgeschehen dieser frühen Entwicklung darstellt. So versteht sich, daß exogene Faktoren Phaenokopien erblicher Mißbildungen erzeugen können. Ist doch der Angriffspunkt derselbe.

Die Wirkung der Viren bei den Embryopathien läßt sich ebenfalls durch diese neuen Erkenntnisse besser verstehen. Da in dem Stoffwechsel der Viren die Nukleinsäuren in lebenden Zellen unentbehrlich sind, siedeln sie sich immer dort an, wo diese Substanzen in größter Menge vorhanden sind. Sie können sich auch latent in der Zelle bis zur Aktivierung der Nukleinsäuresynthese in der Differenzierungsphase verhalten. Die vorhandenen Nukleinsäuren werden dann durch das Wachstum der Viren verbraucht und der Entwicklungsverlauf wird in der jeweils bestimmten Phase gestört.

Da die entscheidenden Vorgänge des Primitivstoffwechsels oxydativer Natur sind, leuchtet sofort ein, welcher störender Einfluß der Sauerstoffmangel auf die Entwicklung haben muß. Weil bestimmte Vitamine jeweils als Kofermente zu den für die Atmung absolut notwendigen Fermenten erforderlich sind, ist auch ihre Wirkung als Mangelfaktor teratogenetisch zu verstehen. Die Beobachtungen nach experimenteller Insulingabe erklären sich durch den entstehenden Glukosemangel und der daraus resultierenden Stoffwechselhemmung.

Büchner (1956), *Rübsaamen* und *Leder* (1955) haben darauf hingewiesen, daß sich die Störungen des Keimbettes letztlich auch als Sauerstoffmangel bemerkbar machen.

Auch die psychischen Insulte, von welchen *Klebanow* und *Hegnauer* (1950) berichteten, machten sich in einem Sistieren der Periodenblutung bemerkbar; dadurch entstand ein pathologischer Zustand des späteren Keimbettes. Hierbei kann man ebenso den Sauerstoffmangel in der später zustande gekommenen Schwangerschaft mit *Büchner* für die aufgetretene Fehlbildung verantwortlich machen.

Es lassen sich also fast sämtliche Ursachen der Teratogenese aus dem biochemischen Geschehen der Primitiventwicklung erklären.

Ätiologische Analyse des Falles

Anamnese: Über den Vater und seine Familie konnten folgende Feststellungen erhoben werden: Von den Großeltern des Vaters ist nur bekannt, daß eine Großmutter über 70 Jahre alt wurde.

Die Eltern des Vaters sind in der Gegend vom Chiemsee auf die Welt gekommen. Der Vater des Vaters, ein Gärtnermeister, war 38 Jahre alt, als der Vater des Kindes geboren wurde. Er soll einen kurzen Fuß mit sehr hohem Fußspann und dorsalflektierten Zehen haben, weshalb er sich „beim Schuhkaufen schwer tut“. Außer Ischiasbeschwerden, welche er angeblich schon seit frühen Jahren hat, und weshalb er röntgenbestrahlt worden sein soll, wäre er nie ernstlich krank gewesen. Er ist heute 71 Jahre alt.

Die Mutter gebar im Alter von 40 Jahren den Vater des Kindes. Sie soll in frühen Jahren „Gesichtsrose“ mit folgendem Haarausfall gehabt haben. Vordem ihre drei Kinder, von welchen der Vater des Kindes der Älteste ist, geboren wurden, kam es bei ihr zu einem Abort. Auch sie lebt heute noch und ist nie ernstlich krank gewesen. Der Vater des Kindes, ein Finanzbeamter, war 32 Jahre alt, als es auf die Welt kam. Während vier Jahren Kriegsgefangenschaft zog er sich eine Ruhrerkrankung zu. Der Vater ist sonst, abgesehen von häufigen Anginen, nie ernstlich krank gewesen. Es liegt bei ihm angeblich kein *abusus alcoholi* oder *nicotini* vor. Auch er soll eine ähnliche Fußform haben wie sein Vater. In der Familie, soweit sie den Eltern bekannt ist, sind, abgesehen von diesen Fußformabweichungen, keine Mißbildungen, auch leichtesten Grades, erinnerlich.

Über die Mutter und ihre Familie wurden folgende Angaben gemacht: Von den Großeltern der Mutter erreichten angeblich alle, mit Ausnahme einer Großmutter, welche mit 40 Jahren an Meningitis starb, ein hohes Alter. Auch sollen sie nicht an irgendwelchen schwerwiegenden Erkrankungen gelitten haben.

Die Eltern der Mutter kamen beide in Ingolstadt zur Welt. Der Vater der Mutter, ein Lokomotivführer, war 38 Jahre alt, als die Mutter geboren wurde. Er ist heute 64 Jahre alt und leidet seit Jahren an Psoriasis.

Die Mutter der Mutter gebar sie im 30. Lebensjahr, ist heute 55 Jahre alt. Infolge einer Scharlacherkrankung mit vier Jahren und nachfolgender Mittelohrentzündung ist sie heute schwerhörig. Als ihre Kinder noch klein waren, wurde bei ihr eine Strumektomie vorgenommen. Nun leidet sie seit den letzten Jahren an Depressionen, weshalb sie mit Elektroschock behandelt wird. Sie habe zwei Geburten gehabt. Es seien bei ihr keine Aborte oder Unterleibserkrankungen vorgekommen.

Die Mutter des Kindes war 25 Jahre alt, als es zur Welt kam. Sie habe mit vier Jahren Diphtherie und Keuchhusten, mit fünf Jahren Masern, mit sieben bis acht Jahren Mumps gehabt. Häufig seien die heute noch vorhandenen Tonsillen entzündet gewesen. Vor vier Jahren wurde die Mutter erst bei einem Röntgenologen, später beim Gesundheitsamt, wegen Verdacht auf tuberkulöser Lungenaffektion, jeweils angeblich rund eineinhalb Minuten durchleuchtet. Der gefundene Herd soll sich angeblich wieder abgekapselt haben. Weiterhin ist die Mutter kropfleidend und oft sehr aufgeregt (ihre Finger zeigen zur Zeit der Unterredung einen feinschlägigen Tremor); sie soll auch manchmal an Depressionen leiden.

Die Menarche fand mit vierzehn Jahren statt. Bis zur Schwangerschaft erfolgte die Regelblutung unregelmäßig (21 bis 29 Tage zu drei bis acht Tagen), wobei sie recht erhebliche Schmerzen gehabt haben soll. Das Kind ist ihr erstes; vorher sollen keine Aborte stattgefunden haben. Seit der Geburt ist ihre Periode derart, daß sie wohl

regelmäßig alle 28 Tage auftritt und fünf Tage lang dauere, aber es folgen, nach den fünf Tagen Regelblutung und zwei weiteren blutungsfreien Tagen, ein bis vier Tage dauernde erneute Nachblutungen.

Von sich selbst, wie von ihrer Familie im weitesten Sinne begriffen, wußten die Eltern sonst von keinen Abwegigkeiten, insbesondere Mißbildungen, zu berichten. Die Konzeption des Kindes lag vermutlich am 12. Januar 1957, die Geburt fand am 11. Oktober 1957 statt. Kurz vor der Konzeption stellten sich bei der Mutter Ischiasbeschwerden ein. Deswegen wurde sie mit Butazolidin und Irgapyrin, auch noch in der Schwangerschaft, behandelt. Es wurden auch sechsmal Heißluft- und Massagebehandlung im ersten, sowie zwanzigmal Kurzwellenbestrahlung im zweiten Monat durchgeführt (Februar bis März). Zu diagnostischen Zwecken wurden im ersten sowie im vierten Schwangerschaftsmonat jeweils zwei Röntgenaufnahmen der Lendenwirbelsäule gemacht. Es sind der Mutter keine Infektionskrankheiten während dieser Zeit in ihrer Umgebung aufgefallen. Sonst war die Schwangerschaft in jeder Beziehung unauffällig und normal.

Die Spontangeburt des Kindes aus Kopflage dauerte neun Stunden; als Geburtsverletzung habe die Mutter einen Dammriß zweiten Grades erlitten.

Betrachtung der in Frage kommenden Ursachen

Aus den Aufstellungen *Bourquins* geht hervor, daß die Extremitäten ihre Differenzierungsphase in der vierten bis neunten Schwangerschaftswoche durchmachen, d. h., daß die Noxe in diesem Zeitraum angegriffen haben muß, um hier Mißbildungen zu erzeugen.

An Faktoren, welche in diesem speziellen Fall überhaupt teratogenetisch in Betracht kommen, sind anzuführen:

1. Erbllichkeit
2. Keimschädigung durch Röntgenbestrahlung
3. Physikalische Störungen
4. Endokrine Störungen
5. Störungen am Keimbett
6. Toxische Störungen durch Medikamente
7. Psychische Störungen.

Ad 1. Obwohl in diesem Falle die beiden Familien, abgesehen von den Fuß-eigentümlichkeiten des Vaters und des väterlichen Großvaters, frei von Mißbildungen sind, läßt sich ein Erbeinfluß nicht ausschließen. Diesbezüglich schreibt *Martius*: „Das nur einmalige Auftreten einer Mißbildung in einer Familie spricht nicht gegen eine mutative Entstehung, da 90⁰/₀ der auf Mutationen zurückführenden Fehlbildungen und Erbleiden rezessiv sind. Daher kann es lange Zeit, bei seltenem Vorkommen des rezessiven Gens in einer Population sogar mehrere Jahrhunderte dauern, bis eine genotypisch rezessiv vererbte Anlage zu einer Mißbildung durch Homozygotie als Merkmal manifest wird.“

Ad 2. Da die Röntgenbelastung von 30 bis 80r bereits zu einer Verdoppelung der natürlichen spontanen Mutationsrate führen soll (*Seelentag*), ist anzunehmen, daß die nur wenige Jahre vor der Konzeption erfolgten Durchleuchtungen bei der Mutter eine nicht unbeachtliche mutative Einwirkung dargestellt haben. Daher ist auch der röntgenbedingte Keimzellenfehler hierbei nicht aus dem Ursachenkreis auszuschließen.

Ad 3. An physikalischen Störungen liegen an ernstlich zu erwägenden Faktoren die Röntgen- und die Kurzwellenstrahlen, welche während der Schwangerschaft auf die Mutter angewandt wurden, vor. Bei den ersteren fallen nur die Bestrahlungen im ersten Schwangerschaftsmonat in die teratologische Terminationsperiode. Daher können die zwei Röntgenaufnahmen im vierten Monat nicht mehr zur Erklärung des Geschehens herangezogen werden. Die beiden zu Beginn der Schwangerschaft durchgeführten Röntgenaufnahmen dürften wohl eine zu geringe Strahlenbelastung bedeuten, um allein als verantwortlich angesehen zu werden.

Bei dem heute so weit verbreiteten Gebrauch von Kurzwellen müßten eigentlich schon derartig zustandegekommene Mißbildungen beobachtet worden sein. Dies ist jedoch nicht der Fall; merkwürdigerweise sind es aber die zwanzig Kurzwellenbehandlungen, welche am ehesten in den kritischen Zeitraum hineinfallen. Hypothetisch könnte man vielleicht der Auffassung sein, es handle sich bei ihrer Wirkung in solchen Fällen letztlich um ein Sauerstoffmangelphänomen, ähnlich dem verantwortlichen Effekt bei den durch Temperatursteigerung beim Kaninchen erzeugten Mißbildungen in den Experimenten von *Brinsmade* und *Rübsaamen* (1956). Auch hier kommt es zu Temperatursteigerungen im Fruchtmilieu, dadurch zu Stoffwechselsteigerungen, woraus sich wiederum ein erhöhter Sauerstoffbedarf ergibt.

Ad 4. *Mayer* hat die Embryopathia thyreotica bei den Früchten von Müttern mit Schilddrüsenanomalien beschrieben. Da die Mutter des Kindes kropfleidend ist, kann dieser Faktor auch nicht ausgeschlossen werden.

Ad 5. Die Blutungsunregelmäßigkeiten der Mutter vor der Schwangerschaft lassen sich auch als Zeichen eines krankhaften Zustandes des Keimbettes auffassen, ein Zustand, der sich in der Gravidität durch Sauerstoffmangel der sich entwickelnden Frucht bemerkbar macht.

Ad 6. Nach Anfrage bei der Wissenschaftlichen Abteilung von der Firma Geigy, ob etwa Butazolodin oder Irgapyrin hier als toxische Fruchtschädigung in Betracht kämen, stellte sich heraus, daß zumindest bisher kein derartiges Vorkommnis bekannt geworden ist.

Ad 7. Auch über die psychische Komponente ist hier keine absolute Klarheit zu erreichen. Ob die Depressionen der Mutter, welche unter Umständen sogar erblich von der Großmutter übertragen sind, letztlich die sich entwickelnde Frucht schädigen konnten, ist ungewiß, aber unwahrscheinlich. Sonst müßten bereits genügende Beispiele eines solchen Geschehens vorliegen.

Es ist also nicht möglich, das Zustandekommen der Mißbildungen in diesem speziellen Fall exakt zu klären, d. h. auf einen einzigen Faktor festzulegen. Es hat vielmehr den Anschein, als ob es das unglückliche Zusammentreffen mehrerer Momente ist, welches für diese Mißbildungen als verantwortlich anzusehen ist.

Am Ende dieser Zusammenstellung läßt sich darauf hinweisen, daß es außerordentlich schwer ist, bei Berücksichtigung aller möglichen teratogenetischen Faktoren zu einem eindeutigen Ergebnis zu kommen. Soweit die teratologische Forschung bisher gekommen ist, muß man doch abschließend die Feststellung machen, daß unsere Kenntnisse auf diesem Gebiet sehr viel vertiefter werden müssen, wenn wir überhaupt einmal die Fähigkeit erhalten sollen, derartige „Spiele der Natur“ zu verstehen und zu deuten.

Zusammenfassung

Es wurde ein Fall von atypischem Strahlendefekt beider Füße und einer beiderseitigen Dysplasie und Subluxation der Hüftgelenke beschrieben.

In einer Übersicht über die allgemeine Mißbildungsätiologie wurden eine Vielzahl von teratogenetischen Faktoren aufgezählt. Die Wirkung dieser Faktoren beschränkt sich auf einige wenige Angriffspunkte an den heute bekannten biochemischen Vorgängen der Primitiventwicklung.

Anschließend wurde die wiedergegebene Anamnese teratologisch betrachtet. Es stellte sich heraus, daß wahrscheinlich das Zusammentreffen mehrerer Faktoren die Mißbildungen zustandekommen ließen.

Literatur

1. Abel, S., und van Dellen, R.: Congenital defect following maternal rubella. Jour. Amer. Med. Assoc. 140 (1949), 15; 1210.
2. Albaugh, C. H.: Congenital Anomalies following maternal rubella in early weeks of pregnancy. Jour. Amer. Med. Assoc. 129 (1945), 11: 719.
3. Archenheim, E.: Schädigung einer menschlichen Frucht durch Röntgenstrahlen. Münch. Med. Wschr. 1920, S. 1480.
4. Archner, R., und Engelmann, G.: Konstitutionspathologie in der Orthopädie. Berlin und Wien: Springer 1928.
5. Bazz, H. I.: Der gegenwärtige Stand unserer Kenntnis über die Wirkung der Bestrahlung auf die Keimdrüsen und die Nachkommenschaft. Ref. aus Fortschr. Med. 1927, Nr. 9.
6. Bamatter, F.: La toxoplasmose. Ann. paediatr. (Basel) 167 (1946), Nr. 6.
7. Bamatter, F.: Pépérissons sur l'enfant des maladies infectieuses de la mère pendant la grossesse. Basel: Verlag Karger 1949.
8. Bamatter, F.: Die Klinik der Mißbildungen und Mißbildungs-krankheiten. Ref. d. Internistenkongress. Med. Klin. 53 (1958), 880.
9. Bette, H.: Extremitätenmißbildungen nach Leuchtgasvergiftung der Mutter. Münch. Med. Wschr. 99 (1957), 1246.
10. Bickenbach, W.: — in Sert-Adams: Biologie und Pathologie der Weibes. Bd. 7, 1. Urban und Schwarzenberg: München und Berlin (1952), S. 229—238.
11. Bickenbach, W.: Exogene Ursachen angeborener Mißbildungen. Arch. f. Gynäk. 186 (1954), 370.
12. Bickenbach, W.: Ref. von der 39. Tagung der Deutschen Gesellsch. f. Gynäk. (1954), Mediz. Klin. (1955), S. 341.
13. Birk, V., Margel, W., und Unger, H. H.: Mißbildungen und Rh-Unverträglichkeit. Ärztl. Wschr. 10 (1955), 21: 481.
14. Bourquin, J. B.: Inauguraldissertation Genf (1948).
15. Brandt, W.: Die Entstehung der Gliedmaßenmißbildungen und ihre Bedeutung für das Vererbungsproblem beim Menschen. Barth: Leipzig 1937.
16. Brinmade, A., und Pöbmann, H.: Mißbildungen am Kaninchen durch unspezifisches Fieber beim Muttertier. Naturwiss. 43 (1956), 259.
17. Brunner, H.: Über den Einfluß der Röntgenstrahlen auf das Gehirn. Arch. klin. Chir. (1920), S. 114.
18. Brunner, H., und Schwarz, G.: Einfluß der Röntgenstrahlen auf das reife Gehirn. Wien. Klin. Wschr. (1918), Nr. 21, S. 587.
19. Buchner, F., Maurath, J., und Rehn, H. J.: Experimentelle Mißbildungen des Zentralnervensystems durch allgemeinen Sauerstoffmangel. Klin. Wschr. 24—25 (1946), 137.
20. Buchner, F.: Über die Veränderungen des Gehirns und seiner Entwicklung nach allgemeinem Sauerstoffmangel. Nervenarzt 19 (1948), 310.
21. Buchner, F., Pöbmann, H., und Rothweiler, G.: Reproduktion fundamentaler menschlicher Mißbildungen am Hühnerkeim durch Sauerstoffmangel. Naturwiss. 38 (1951), 142.
22. Buchner, F.: Von den Ursachen der Mißbildungen und Mißbildungs-krankheiten. Münch. Med. Wschr. 97 (1955), 1673.
23. Buchner, F.: Die angeborenen Mißbildungen des Menschen in der Sicht der modernen Pathologie. Deutsch. Med. Wschr. 81 (1956), 1341.
24. Buchner, F.: Allgemeine Pathologie. 2. Aufl. Urban und Schwarzenberg: München und Berlin 1956.

25. *Buchner, H. M.*: Differenzierungsstörungen am Rückenmark des ausgebrüteten Hühnchens nach kurzfristigem Sauerstoffmangel in der Frühentwicklung. Beitr. Path. Anat. 115 (1955) 617.
26. *Butenandt, A.*: Biochemie der Gene und Genwirkung. Naturwiss. 40 (1953) 91.
27. *Cohn, M.*: Diskussionsbemerkung auf dem 5. Röntgenkongreß. Ref. in Münch. Med. Wschr. 1909, S. 883.
28. *Collins, J. S.*: The incidence of congenital malformations following maternal rubella at various stages of pregnancy. Med. J. Austral. 40:2 (1953) 456—458.
29. *Crom, W. R., McCammon, C. S., und Christie, A.*: Congenital defects following maternal rubella. Am. J. Dis. Child. 70 (1945) 301.
30. *Cronin, E.*: Über die Ursachen angeborener Mißbildungen (ital.) Archiv. d. Ortop. 68 (1955) 411.
31. *De Maupertuis*: Zit. bei Brandt.
32. *De Waele, H., Jürgens, K., und Mölle, H.*: Einfluß von Vitaminmangel auf Fruchtbarkeit, Schwangerschaft und Nachkommen. Schweiz. Med. Wschr. 84 (1954) 30; 875.
33. *Dücker, A.*: Differenzierungsstörungen am Rückenmark des ausgebrüteten Hühnchens nach kurzfristigem Sauerstoffmangel in der Frühentwicklung. Beitr. Path. Anat. 115 (1955) 599.
34. *Dürig, R.*: Zur Frage der kindlichen Mißbildungen infolge Erkrankung der Mutter an Hepatitis epidemica während der Schwangerschaft. Münch. Med. Wschr. 1957, S. 1664.
35. *Dunham, P. K.*: Experimental causation of congenital defects and its significance in orthopedic surgery. Jour. Bone Joint Surg. 34 (1952) 646.
36. *Dunham, P. K., und Orth, M. Ch.*: Insulin-induced skeletal abnormalities in developing chickens. Brit. Med. Jour. 12, 8, 1950, S. 385.
37. *Dücker, A.*: Zur Biochemie der normalen Wirbelerentwicklung. Naturwiss. 42 (1955) 305.
38. *Ellgass, H., Gumpelberger, G., und Wenzel, E.*: Einfluß einer Hepatitis in der Schwangerschaft auf das Kind. Wien. Klin. Wschr. 66 (1954) 29; 507.
39. *Eggendorf, F., und Döschner, A.*: Über eine durch Röntgenstrahlen verursachte menschliche Mißbildung. Münch. Med. Wschr. 1939, S. 1315.
40. *Fick, K. A.*: Zur Frage der Erbschädigung durch Strahlen. Münch. Med. Wschr. 91 (1944) 312.
41. *Försterling*: Wachstumsstörungen infolge von Röntgenisierung. 3. Röntgenkongreß 1907.
42. *Försterling*: Wachstumsstörungen nach Röntgenbestrahlung. 5. Röntgenkongreß 1909. Ref. Münch. Med. Wschr. 1909, S. 882.
43. *Fox, M. F., und Brown, M. M.*: Rubella in pregnancy causing malformations in newborn. Journ. Am. Med. Assoc. 130 (1946) 568.
44. *Fox, Krambiegel und Teresi*: Zit. nach Wolff.
45. *Francis, A., Hammon, F., und Bourgeois, J. S.*: Embryopathie rubeoleuse. Helvet. Pædiatr. Acta 2 (1949) 339.
46. *Fraser, F. C., und Hamman, F. D.*: Causes of congenital defects. Am. Jour. Dis. Child. 82 (1951) 593.
47. *Freundschick, C. H.*: Über die Möglichkeit von Fruchtschaden nach Ultraschallbehandlung. Med. Klin. 1952, S. 1248.
48. *Gillman*: Zit. bei Fraser und Fainstat.
49. *Grand, A., und Bessier, J.*: Malformations embryonnaires par insuffisance B₁₂. Bull. Acad. Med. 131 (1947) 613.
50. *Grub, H.*: Alter der Mutter und kindliche Mißbildung. Med. Klin. 1953, S. 297.
51. *Grub, H.*: Embryopathien als Phänokepien sonst erblicher Mißbildungen. Verh. d. Gesell. Path. 1956, S. 160.
52. *Grub, H., und Wenzel, A.*: Beitrag zur erblichen und nichterblichen Mißbildungsätiologie. Dtsch. Med. Wschr. 78 (1953) 149.

53. *Greenberg, M. W., und Beilly, J. S.*: Congenital defects in the infant following mumps during pregnancy. *Am. Jour. Obstet.* 57 (1949) 4:805.
54. *Gregg, N. M.*: Congenital cataract following German measles in mother. *Trans. Ophth. Soc. Austr.* 3 (1942) 35—46.
55. *Grönwall, H., und Selander, P.*: Some virus diseases during pregnancy and their effect on the fetus. *Nordisk. Med.* 37 (1948) 415.
56. *Günther, Fr. E.*: Beitrag zur Pathogenese der Rötelnembryopathie. *Arch. f. Kinderhk.* 144 (1952) 152.
57. *Günther, Fr. E.*: Übersicht über die rötelngeschädigten Kinder im deutschen Schrifttum. *Mtschr. f. Kinderhk.* 101 (1953) 385.
58. *Hale*: Zit. bei *Corneli*.
59. *Hallervorden*: Zit. bei *Büchner* (1956).
60. *v. Harnach, G. A., und Martini, G. A.*: Hepatitis und Schwangerschaft: Die Auswirkung der Hepatitis auf die Frucht. *Dtsch. Med. Wschr.* 1952, S. 40.
61. *Hellbrügge, Th. F.*: Intrauterine Fruchtschädigung durch Hepatitis epidemica. *Ann. Paed. (Basel)* 179 (1952) Nr. 4.
62. *Hellbrügge, Th. F.*: Konnatale Toxoplasmose: München-Gräffelfing, Werkverlag Dr. Edmund Banaschewski 1957.
63. *Hellbrügge, Th. F.*: Ätiologie und Klinik der Mißbildungen. *Ärzt. Praxis* 10 (1958) 543.
64. *Henckel, H.*: Über Rötelnembryopathie. *Kinderärztl. Praxis* (1950), H. 1—2, S. 34.
65. *Hicks, S. P.*: Zit. nach *Corneli*.
66. *v. Hippel, E., und Pagenstecher, H.*: Über den Einfluß des Cholin und der Röntgenstrahlen auf die Gravidität. *Münch. Med. Wschr.* 1907, 7:54, S. 1385.
67. *Houet, R., und Lecomte-Ramioul*: Auswirkungen der Avitaminosen der Mutter während der Schwangerschaft auf das Kind. *Ann. Paediat. (Basel)* 175 (1950) 378.
68. *Huber, H.*: Sammelreferat: Virusinfektion und Schwangerschaft. *Med. Klin.* 1953, S. 1304.
69. *Hughes, I.*: Congenital defects following rubella in pregnancy. *Proc. Soc. Med. London* 1945, S. 17.
70. *Idelberger, K.*: Ätiologie, Pathogenese und Prophylaxe menschlicher Mißbildungen. *Med. Klin.* 53 (1958) 859.
71. *Ingalls, Th. H., Curley, F. J., und Priddle, R. H.*: Anoxia as a cause of fetal death and congenital defect in the mouse: *Am. Jour. Dis. Child.* 80:34, July 1950.
72. *Ingalls, Th. H., Avis, F. R., Curley, F. J., und Termin, H. M.*: Genetic determinant of hypoxia induced congenital anomalies. *Jour. Hered.* 44 (1953) 421.
73. *Jansen, M.*: Das Werden der Achondroplasie. *Z. Orth. Chir. Bd.* 32 (1913).
74. *Josten, E. A.*: Die Wirkung von Medikamenten auf das ungeborene Kind. *Münch. Med. Wschr.* 1956, S. 489.
75. *Kemp, G.*: Zur Klinik und Epidemiologie der Toxoplasmose. *Klin. Wschr.* 28 (1950) 606—609.
76. *Kiewe, L.*: Zur Frage der Fruchtschädigung als Ursache angeborener Deformitäten und Krankheiten. *Z. Orth. Chir.* 59 (1933) 305.
77. *Klaussner, F.*: Über Mißbildungen der menschlichen Gliedmaßen und ihre Entstehung. *Bergmann, Wiesbaden* 1900.
78. *Klebanow, D., und Hegnauer, H.*: Zur Frage der kausalen Genese von angeborenen Mißbildungen. *Med. Klin.* 1950, S. 1198.
79. *Kloos, K.*: Pathologisch — Anatomische Grundlagen der Embryopathia diabetica. *Klin. Wschr.* 29 (1951) 33—34:557.

80. Kloos, K.: Zur Pathologie der Fehl- und Neugeborenen diabetischer Mütter. Virchows Arch. 321 (1952) 177.
81. Kloos, K., und Barthelheimer: Die Auswirkung des experimentellen Diabetes auf die Gravidität und Nachkommenschaft. Z. f. exp. Med. 119 (1953) 246.
82. Krukenberg, H.: Gehirnschädigung durch Röntgenbestrahlung. Ref. Münch. Med. Wschr. 1909, S. 882.
83. Kümmel, W.: Die Mißbildungen der Extremitäten durch Defekt, Verwachsung und Überzahl. Fischer, Kassel 1895.
84. Laforet, E. G., und Lynch, Ch. L.: Multiple congenital defects following maternal varicella. New Engl. Jour. Med. 236 (1947) 534.
85. Lamy, M.: Ref. aus Münch. Med. Wschr. 1956, S. 859.
86. Landauer: Zit. nach Corneli.
87. Lange, F.: Lehrbuch der Orthopädie. Fischer, Jena 1914.
88. Lange, M.: Erbbiologie der angeborenen Körperfehler. Enke, Stuttgart 1935.
89. Lange, M.: Grundsätzliches über die Beurteilung der Entstehung und Bewertung atypischer Hand- und Fußmißbildungen. Verh. Bd. der Dtsch. Orth. Gesell. 1937.
90. Lange, M.: Die Erbbiologie der angeborenen Körperfehler – untere Gliedmaßen. Fortschr. d. Erbpath. Rassenhyg. 1 (1938) 261.
91. Lützenkirchen, A.: Sammelreferat: Viruserkrankungen der Haut und Fruchtschädigung. Med. Klin. 1955, S. 1877.
92. Macht, St. H., und Lawrence, Ph. S.: National survey of congenital malformations resulting from exposure to roentgen radiation. Amer. Jour. Roentg. 73 (May 1955) 3:442.
93. Mann, I. C.: Discussion on congenital cataract in children following maternal rubella. Med. Jour. Austral. 1:123 (Feb. 1945).
94. Martius, H.: Lehrbuch der Geburtshilfe. 2. Aufl. Thieme, Stuttgart 1952, S. 694.
95. Maxwell, J. P.: Zitat nach Literaturdienst La Roche, März 1955.
96. Mayer, J. B.: Embryopathien bei Viruserkrankungen und Stoffwechselstörungen. Verh. d. Dtsch. Gesell. f. Path., 1956.
97. Muller, H. J.: Strahlenschädigung des genetischen Materials. Strahlentherapie 85 (1951), 362 und 509.
98. Nachtsheim, H.: Bedeutung genetischer Faktoren für die Mißbildungen und Mißbildungs-krankheiten. Ref. Med. Klin. 1958, S. 879.
99. Nakomura, T.: Zitat nach Literaturdienst La Roche, 1955 (März).
100. Naujocks, H.: Der Einfluß kurzfristigen Sauerstoffmangels auf die Entwicklung des Hühnchens in den ersten fünf Bruttagen. Beitr. Path. Anat. 113 (1953) 221.
101. Neel, J. V., und Schull, W. J.: Human heredity. Univ. of Chicago Press 1954 (Chicago).
102. Nelson, Sulon, Becks und Evans: Zit. bei Corneli.
103. Olcese, O., Couch, J. R., Quisenberry, J. H., und Pearson, P. B.: Congenital anomalies in the chick due to Vitamin B₁₂ deficiency. J. Nutrition 41 (1950) 423.
104. Ottweiler: Inauguraldissertation München 1943; Zit. nach Plebanow und Hegnauer.
105. Pache, H. D.: Pädiatrie. Münch. Med. Wschr. 1951, S. 246.
106. Pache, H. D.: Zur Systematik der pränatalen Keimschäden. Münch. Med. Wschr. 1952, S. 32.
107. Parsons, L. G.: Zit. nach Literaturdienst La Roche (März 1955).
108. Penners, R.: Durch Röntgenstrahlen verursachte Mißbildungen an der Wirbelsäule. Verh. Dtsch. Orth. Gesell., Bd. 87 (1955), S. 115.

109. Pfaltz, H.: Einfluß von Vitaminmangel auf Fertilität, Trächtigkeitsverlauf und Entwicklung der Embryonen bei der Ratte. Münch. Med. Wschr. 97 (1955) 1677.
110. Piekarski, G., und v. Törne, H.: Zur Parasitologie, Pathologie und Serologie tödlicher Infektionen mit Toxoplasma Gondii. Klin. Wschr. 28 (1950) 602—606.
111. Pitzen, P.: Kurzgefaßtes Lehrbuch der orthopädischen Krankheiten. Urban und Schwarzenberg, München und Berlin 1950, S. 3—4.
112. Reiss, H. J.: Die Listeriose. Verh. Dtsch. Gesell. Path. 1956, S. 55.
113. Rett, A.: Exogene Ursachen angeborener Mißbildungen. Wien. Klin. Wschr. 70 (1958) 3:37.
114. Robinson, P.: A case of toxoplasmosis with recovery. Ann. paediat. 168 (1947) Nr. 3.
115. Ruckenstein, H. E.: Schädigung der Nachkommenschaft durch Einwirkung der Röntgenstrahlen. Wien. Klin. Wschr. 57 (1950) 77.
116. Rübsaamen, H.: Über die teratogenetische Wirkung des Sauerstoffmangels in der Frühentwicklung. Beitr. Path. Anat. Bd. 112 (1952) 336.
117. Rübsaamen, H., und Leder, O.: Zu den Ursachen menschlicher Mißbildungen. Beitr. Path. Anat. 115 (1955) 348.
118. Russell, L. B., und W. Z.: Zit. nach Corneli.
119. Saller, K.: Konstitution und Ernährung. Münch. Med. Wschr. 99 (1957) 364.
120. Schachter, M.: Grippeinfektion in der Schwangerschaft und Nachkommenschaft. Ann. paediat. 175 (1950) 389.
121. Schinz, H. R.: Erbmasse und ionisierende Strahlung. Ref. Med. Klin. 1958, S. 891.
122. Schinz, H. R., und Fritz-Niggli, H.: Mißbildungen adulter Krallenfrösche nach Röntgenbestrahlung im Embryonalstadium. Strahlentherapie 94 (1954) 1:174.
123. Schroeder, H.: Pränatale Ernährung und kongenitale Anomalien. Dtsch. Med. Wschr. 75 (1950) 351.
124. Schubert, G. und Henke, H.: Die perinatale Sterblichkeit im Lichte der Genetik. Dtsch. Med. Wschr. 1956, S. 1947.
125. Schultheiss-Lindner, H.: Über eine Mißbildung bedingt durch exogene Keimplasma-Schädigung. Gynäkologica 26 (1958) 210—215.
126. Schwalbe, E.: Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere. Fischer-Verlag, Jena 1906.
127. Seelentag, W.: Strahlung und Mensch, ein brennendes Problem. Wissensch. Beiblatt zur Materia Medica Nordmark, Juni 1957.
128. Steiniger: Zit. bei Fraser und Fainstat.
129. Swan, C., und Mitarbeiter: Congenital defects in infants following infectious diseases during pregnancy. Med. J. Austral. 2 (1943) 201—210.
130. Swan, C.: Discussion on congenital cataract in children following maternal rubella. Med. J. Austral. (Febr. 1945) 1:122.
131. Swan, C., und Tostevin, A. L.: Congenital abnormalities in infants following infectious diseases during pregnancy with special reference to rubella. Med. J. Austral. 1946, S. 645—695.
132. Tedford und Risley: Zit. bei Fraser und Fainstat.
133. Thalhammer, O., Heller, E., und Szöllösy: Exogene Bildungsfehler durch Lostinjektion bei der graviden Maus. Zschr. f. Kinderhk. 76 (1955) 351.
134. Timofeeff-Resowsky und Zimmer: Zit. bei Klebanow und Hegnauer.
135. Töndury, S.: Zur Kenntnis der Embryopathia rubeolica nebst Bemerkungen über die Wirkung anderer Viren auf den Keimling. Gebh. und Frauenhk. 12 (1952) 865.
136. Töndury, S.: Mißbildungen, ein entwicklungsphysiologisches Problem. Münch. Med. Wschr. 97 (1955) 1009.

137. *v. Verschuer, O.*: Erbpathologie. Steinkopff, Dresden 1934.
138. *Walenz, H.*, und *Westphal, A.*: Toxoplasmose bei Kindern. Mtschr. f. Kinderhk. 98 (1950) 329.
139. *Warkany, J.*: The etiology of congenital malformations. Adv. in Pediatrics New York Interscience Publ. 1947. Vol. 2, S. 1.
140. *Warkany, J.*: Congenital anomalies. Pediatrics 7 (1951) 607.
141. *Warkany, J.*: Über experimentelle Erzeugung angeborener Mißbildungen bei Säugetieren. Österr. Ztschr. Kinderhk. 1954, S. 165.
142. *Warkany, J.*, *Nelson, G.*, und *Schraffenberger*: Congenital malformations in rats by maternal nutritional deficiency. Amer. J. Dis. Child. 65 (1943) 882.
143. *Warkany, J.*, und *Schraffenberger*: Angeborene Mißbildungen bei Ratten infolge von Röntgenbestrahlung. Amer. J. of Röntgenology and Radiumtherapie 57 (1947) 455.
144. *v. Welsenburg*: Das Versehen der Frauen. 2. Aufl. Barsdorf: Berlin 1920.
145. *Wendt, G. G.*: Strahlenschäden an den menschlichen Erbanlagen. Dtsch. Med. Wschr. 81 (1956) 1859.
146. *Werthemann, A.*: Die Entwicklungsstörungen der Extremitäten. Bd. 9, Teil 6 im Hdbch. der spez. path. Anat. und Histol. von Henke, Lubarsch und Rössle.
147. *Wesselhoeft, C.*: Rubella and congenital deformations. New. Engl. J. Med. 240 (1949) 258.
148. *Wiedemann, H.*: Angeborene Mißbildungen nach Virusinfektionskrankheit der Mutter. Ärztl. Wschr. 5 (1950) 26:453.
149. *Wiedemann und Trentmann, H.*: Zur konnatalen Toxoplasmose. Med. Mtschr. 1949, S. 837.
150. *Wilson, J. G.*, *Jordan, H. Ch.*, und *Brent, R. L.*: Effects of irradiation on embryonic development. Amer. J. Anat. 92 (1953) 153.
151. *Wilson, J. G.*, *Roth, C. G.*, und *Warkany, J.*: An analysis of the syndrome of malformations induced by maternal Vitamin-A deficiency. Amer. J. Anat. 92 (1953) 189.
152. *Wilson, J. G.*, und *Karr, J. W.*: Effects of irradiation on embryonic development. Amer. J. Anat. 88 (1951) 1.
153. *v. Winkel*: Zitat bei Kiewe.
154. *Wintz, H.*: Klinik der gynäkologischen Röntgentherapie. Hdbch. d. Gynäk. (Herausgegeben von W. Stöckel) 1933, Bd. 4, 2, S. 323 ff.
155. *Wolff, J.*: Embryopathia rubeolosa. Mtschr. f. Kinderhk. 98 (1950) 227.
156. *Wolff, J.*: Zur Frage der exogenen Entstehung von angeborenen Mißbildungen. Mtschr. f. Kinderhk. 99 (1951) 136.
157. *Zappert, J.*: Über röntgenogene Mikrozephalie. Arch. Kinderhk. 80 (1926) 1:34.

LEBENS LAUF

Ich, Hans Kaspar Georg Wisbrun, wurde als Sohn des Dr. med. Walter Wisbrun, Facharzt für Orthopädie, und seiner Ehefrau Else, geborene Harf, in Düsseldorf am 7. November 1931 geboren. Meine Schulbildung habe ich zwischen den Jahren 1940 und 1950 in verschiedenen Schulen der Staaten New York und Ohio in den Vereinigten Staaten von Amerika erhalten.

1950 bis 1951 studierte ich an der Western Reserve Universität in Cleveland, Ohio. Im gleichen Jahr kehrte ich mit meinem Vater nach Deutschland zurück, wo ich mich, infolge mangelnder Kenntnisse der deutschen Sprache, im privaten Unterricht auf die nachzuholende Reifeprüfung vorbereiten mußte. Im Juli 1952 legte ich diese als Externer am Stadtgymnasium in Dortmund ab. Im November 1952 begann ich das Medizinstudium an der Ruprecht-Karl-Universität in Heidelberg, wo ich am 1. März 1955 die ärztliche Vorprüfung mit dem Urteil „Sehr gut“ bestand. Im Sommersemester 1955 setzte ich den klinischen Abschnitt meines Studiums an der Ludwig-Maximilians-Universität in München fort. Dort bestand ich am 3. Juni 1958 die ärztliche Prüfung ebenfalls mit dem Urteil „Sehr gut“. Seit dem 1. Juli 1958 bin ich in der Orthopädischen Klinik, München-Harlaching, als Medizinalassistent tätig.

Zuletzt ist es mir eine ganz besondere Ehre, Herrn Professor Dr. med. Max Lange meinen Dank dafür auszusprechen, daß er mich auf das interessante Gebiet hingewiesen hat und es mir auf diesem Gebiet ermöglichte, meine Dissertation zu schreiben.

Ferner gilt mein Dank Schwester M. Kolombiera für die Anfertigung der hier enthaltenen Abbildungen.

